

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 593 179

②1 N° d'enregistrement national :

86 00834

⑤1 Int Cl⁴ : C 07 D 471/04; A 61 K 31/47 // (C 07 D 471/04,
215:38, 233:64) (A 61 K 31/47, 31:415).

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 22 janvier 1986.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 30 du 24 juillet 1987.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : SYNTHELABO, Société anonyme. — FR.

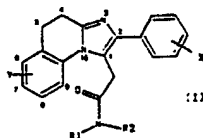
⑦2 Inventeur(s) : Pascal George et Danielle de Peretti.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Elisabeth Thouret-Lemaitre.

⑤4 Dérivés d'imidazo[1,2-a]quinolines, leur préparation et leur application en thérapeutique.

⑤7 Composés répondant à la formule générale I :



dans laquelle X représente l'hydrogène, un halogène ou un
groupe (C₁₋₄)alkyle, (C₁₋₄)alcoxy, (C₁₋₄)alkylthio, méthylsulfonyl,
amino (C₁₋₄)alkylamino, di-(C₁₋₄)alkylamino, nitro ou trifluoroal-
kyle, Y représente l'hydrogène, un halogène ou un groupe
méthyle en position 6, 7 ou 8 et, R1 et R2 pris séparément,
représentent chacun l'hydrogène ou un groupe (C₁₋₄)alkyle, ou
bien R1 et R2 forment ensemble une chaîne tétraméthylène,
pentaméthylène, méthyl-3 aza-3 pentaméthylène ou oxa-3 pen-
taméthylène, ainsi que leurs sels d'addition acceptables en
pharmacologie.

Application en thérapeutique.

FR 2 593 179 - A1

La présente invention a pour objet des dérivés d'imidazo
[1,2-a]quinoléines de formule générale (I), figurant dans le
schéma de la page suivante, formule dans laquelle

5 X représente l'hydrogène, un halogène ou un groupe (C_{1-4})
alkyle, (C_{1-4})alcoxy, (C_{1-4})alkylthio, méthylsulfonyle,
amino, (C_{1-4})alkylamino, di-(C_{1-4})alkylamino, nitro ou
trifluoroalkyle,

Y représente l'hydrogène, un halogène ou un groupe méthyle
en position 6, 7 ou 8 et

10 R1 et R2 pris séparément, représentent chacun l'hydrogène ou
un groupe (C_{1-6})alkyle, ou bien

R1 et R2 forment ensemble une chaîne tétraméthylène,
pentaméthylène, méthyl-3 aza-3 pentaméthylène ou oxa-3
pentaméthylène.

15

Les sels d'addition que peuvent former ces composés avec des
acides font également partie de l'invention.

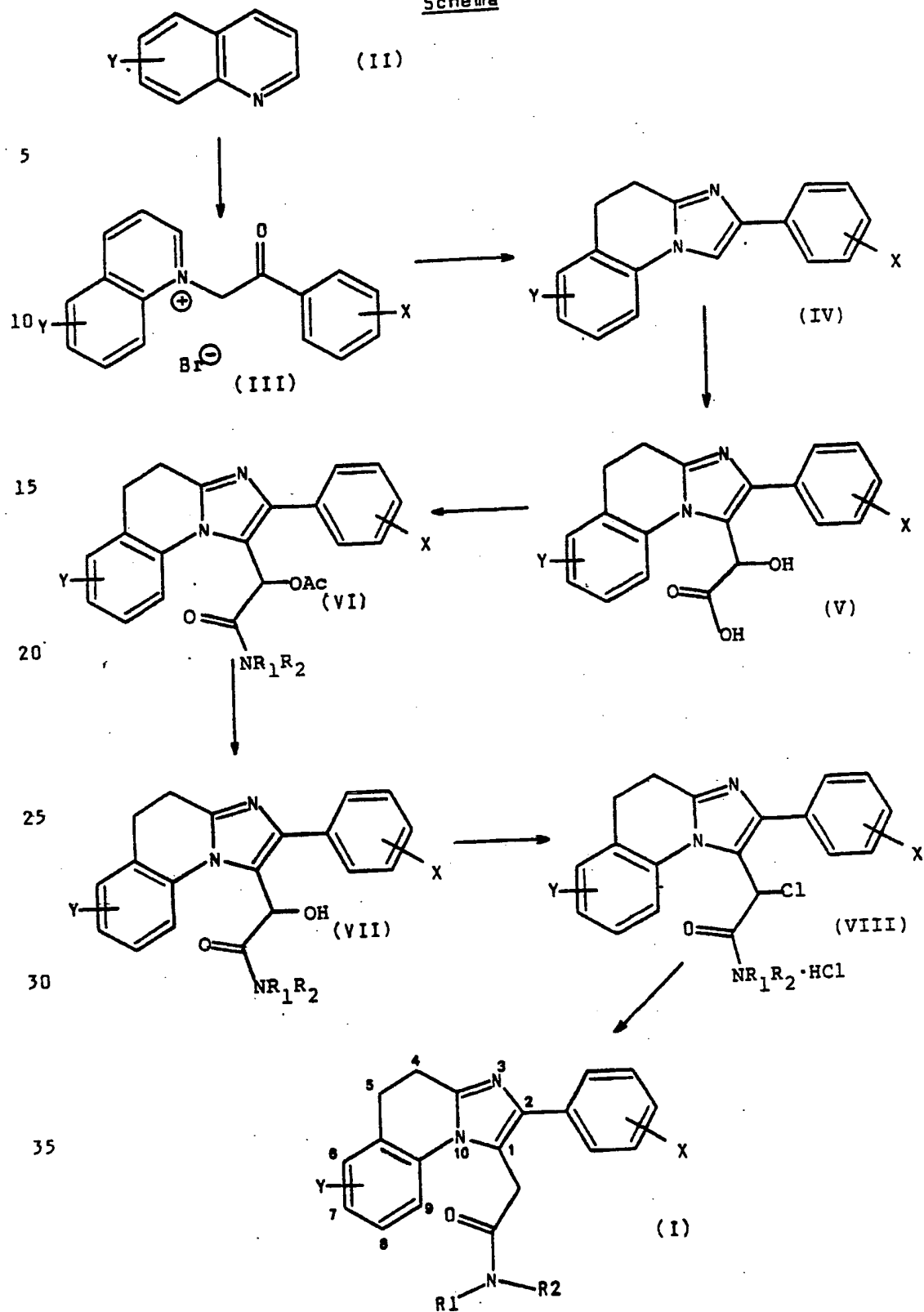
20

Les composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels
X représente un atome de chlore, le groupe méthyle ou le
groupe méthylthio, en position 4,

Y représente un atome d'hydrogène, R1 et R2 représentent
25 chacun, indépendamment l'un et l'autre, un atome d'hydrogène
ou le groupe méthyle.

30 Les composés de l'invention peuvent être préparés selon le
schéma de la page suivante.

On soumet d'abord la quinoléine de formule (II) à l'action
d'une α -bromo-acétophénone portant le substituant X défini
35 ci-dessus. La réaction a lieu à chaud dans un solvant tel
que le chlorure de méthylène ou le dichloro-1,2 éthane. On
obtient un composé ionique de formule (III) que l'on cyclise
en présence d'acétate d'ammonium dans un solvant organique
acide tel que l'acide acétique ou propionique, à la tempé-

2
Schéma

rature de 90°C, pour obtenir le composé de formule (IV).

On fait réagir le composé obtenu (IV) avec de l'acide glyoxylique dans un solvant tel que l'acide acétique à 80°C.

On acétyle l'hydroxy-acide obtenu (V) à l'aide d'anhydride acétique en présence de pyridine puis on le transforme en α -acétoxy-acétamide (VI) via l'imidazolide préparé in situ.

On désacétyle le composé (VI) en α -hydroxy-acétamide (VII) par traitement avec du carbonate de potassium dans de l'éthanol.

On fait réagir le composé (VII) avec du chlorure de sulfonyle SOCl_2 dans un solvant chloré tel que le dichlorométhane pour obtenir le composé chloré (VIII) que l'on réduit à l'aide de Rongalite® dans du chlorure de méthylène en composé (I).

Les exemples suivants illustrent l'invention.

Les microanalyses et les spectres IR et RMN confirment la structure des composés (I).

Exemple 1

N-méthyl (méthyl-4 phényl)-2 dihydro-4,5 imidazo[1,2-a]quinoléine-1-acétamide.

1.1. Bromure de [(méthyl-4 phényl)-2 oxo-2 éthyl]-1 quinoléinium.

On dissout 110 g (0,516 mole) d' α -bromo-para-méthyl-acétophénone et 61 ml (0,516 mole) de quinoléine dans 500 ml de chlorure de méthylène.

On chauffe la solution à la température du reflux pendant 1 heure puis on la dilue avec 300 ml d'éther et on la refroidit.

On obtient, après filtration et séchage du précipité, un solide jaune.

F = 220-221°C.

1.2. (méthyl-4 phényl)-2 dihydro-4,5 imidazo[1,2-a]
quinoléine.

On mélange, dans 50 ml d'acide acétique, 17,1 g (0,05 mole) de sel quaternaire obtenu en 1.1 et 25 g d'acétate d'ammonium. On chauffe cette suspension pendant 3 heures à 90°C, puis la refroidit et la dilue au moyen de 200 ml d'eau. On filtre le précipité brun formé et le reprend entre l'eau et le chlorure de méthylène. On traite ce mélange biphasique avec un excès de NaOH 1N jusqu'à pH \geq 8 ; on décante la phase organique, la sèche sur Na₂SO₄, la filtre et concentre le filtrat sous pression réduite. On fait recristalliser le résidu d'évaporation dans du pentane. On obtient ainsi la (méthyl-4 phényl)-2 dihydro-4,5 imidazo[1,2-a]quinoléine (IV). F = 91-92°C (décomposition).

1.3. Acide α -hydroxy (méthyl-4 phényl)-2 dihydro-4,5 imidazo[1,2-a]quinoléine-1-acétique

On chauffe, 6 heures à 80°C, un mélange de 29 g (0,112 mole) de dihydro-4,5 imidazo[1,2-a]quinoléine obtenue en 1.2., de 16,3 g (0,225 mole) d'acide glyoxylique et de 550 ml d'acide acétique. On concentre la solution sous pression réduite et reprend le résidu d'évaporation par de l'eau. L'acide cristallise, on le filtre, le lave à l'eau puis au THF et à l'éther. On le sèche sous vide. On obtient l' α -hydroxy-acide (V). F = 178-181°C (decomposition).

1.4. α -hydroxy N-méthyl (méthyl-4 phényl)-2 dihydro-4,5 imidazo[1,2-a]quinoléine-1-acétamide

1.4.1. On dissout 16,5 g (0,049 mole) d' α -hydroxy-acide dans 300 ml d'un mélange 50/50 de pyridine et d'anhydride acétique. On agite ce mélange une nuit à la température ambiante puis on le concentre sous pression réduite. Le résidu d'évaporation cristallise par traitement à l'éther. On obtient un produit que l'on utilise directement pour l'étape suivante.

- 1.4.2. On fait réagir 16,5 g (0,045 mole) d' α -acétyloxy-acide ainsi obtenu et 9,5 g (0,058 mole) de carbonyl-diimidazole dans 200 ml de THF sec. En fin de dégagement gazeux, on porte la solution 1 heure à 50°C puis la refroidit et la traite par un excès de méthylamine gazeuse sèche. On concentre le mélange réactionnel sous pression réduite, reprend le résidu entre l'eau et le chlorure de méthylène et le traite au K_2CO_3 . On agite ce mélange 3 heures à la température ambiante puis le décante. On sèche la phase organique au Na_2SO_4 , la filtre et évapore le filtrat sous pression réduite. On purifie le mélange obtenu par chromatographie sur silice et le fait cristalliser dans de l'éther. On obtient l' α -acétyloxy-acétamide (VI) que l'on désacétyle directement sans autre purification.
- 1.4.3. On traite l' α -acétyloxy-acétamide (VI) par 25 g de K_2CO_3 dans 100 ml de méthanol aqueux à 50 %. On maintient l'agitation toute la nuit. On concentre la solution, reprend le résidu solide à l'eau, le filtre et le lave à l'eau jusqu'à pH neutre des eaux de lavage, puis le lave à l'éther et le sèche. On obtient l' α -hydroxy-acétamide (VII).
F = 209-211°C.
- 1.5. N-méthyl (méthyl-4 phényl)-2 dihydro-4,5 imidazo [1,2-a] quinoléine-1-acétamide
On traite 4,0 g (0,0115 mole) d' α -hydroxy-acétamide (VII) par 25 ml de $SOCl_2$ dans 125 ml de chlorure de méthylène à la température ambiante pendant une nuit. On évapore les résidus volatiles. On obtient le chlorhydrate de l' α -chloro-acétamide (VIII). On dissout 100 g (0,0115 mole) de ce composé dans 150 ml de CH_2Cl_2 .
On traite cette solution par 5,3 g (0,0345 mole) de Rongalite[®] à la température ambiante pendant 24 heures. En fin de réaction, on filtre le mélange, concentre le filtrat sous pression réduite et traite le résidu d'évaporation avec $NaHCO_3$ aqueux. Après plusieurs lavages à

l'eau, on filtre le résidu solide et le sèche. On purifie le mélange brut par chromatographie puis le fait recristalliser dans de l'acétonitrile. On obtient l'amide (I).

5 F = 226-8°C.

Exemple 2

N,N-diméthyl (méthyl-4 phényl)-2 dihydro-4,5 imidazo[1,2-a]quinoléine-1-acétamide.

10

2.1. α -hydroxy N,N-diméthyl (méthyl-4 phényl)-2 dihydro-4,5 imidazo[1,2-a]quinoléine-1-acétamide

15

2.1.1. On fait réagir 16,5 g (0,049 mole) d' α -acétyloxy-acide obtenu sous 1.4.1. avec 9,5 g (0,0585 mole) de carbonyldiimidazole dans 200 ml de THF sec. En fin de dégagement gazeux, on porte la solution à 50°C pendant 1 heure puis la refroidit et la traite par un excès de diméthylamine gazeuse sèche. On agite le mélange plusieurs heures puis le concentre sous

20

pression réduite. On traite le résidu d'évaporation par NaHCO₃ aqueux et extrait l' α -acétyloxy-amide au CH₂Cl₂. On le purifie par chromatographie sur silice. On obtient une huile.

25

2.1.2. On traite l'huile obtenue précédemment par 45 g de K₂CO₃ dissous dans 100 ml de CH₃OH à la température ambiante pendant 40 heures. Après évaporation de l'eau et du méthanol, on reprend le résidu entre l'eau et le chlorure de méthylène. On décante la

30

phase organique, la sèche au Na₂SO₄ et la filtre. On concentre le filtrat sous pression réduite. On fait cristalliser l'huile résiduelle dans de l'éther. On obtient l' α -hydroxy-amide (VII).

F = 169-70°C.

35

2.2. N,N-diméthyl (méthyl-4 phényl)-2 dihydro-4,5
imidazo [1,2-a] quinoléine-1-acétamide

On traite 4 g (0,0115 mole) d' α -hydroxy-acétamide (VII)
par 25 ml de SOCl_2 dans 125 ml de CH_2Cl_2 à la

5 température ambiante pendant une nuit. Après
évaporation du solvant et de l'excès de SOCl_2 , on
obtient le chlorydrate de l' α -chloro-acétamide brut que
l'on dissout dans 150 ml de CH_2Cl_2 . On traite cette
solution par 5,3 g (0,0345 mole) de Rongalite® à la
10 température ambiante pendant 24 heures. En fin de
réaction, on filtre la suspension, concentre le filtrat
sous pression réduite et traite le résidu d'évaporation
au NaHCO_3 aqueux. On extrait le solide insoluble par
 CH_2Cl_2 et le purifie par chromatographie (silice). On
15 le fait recristalliser dans de l'acétate d'éthyle. On
obtient l'acétamide (I).

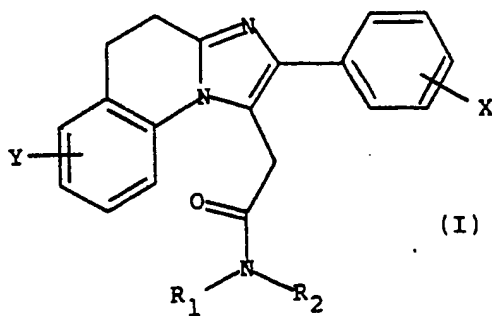
F = 206-207°C.

20

25

30

35

8
Tableau

Composé	Y	X	R ₁	R ₂	F(°C)
1	H	4-CH ₃	H	CH ₃	226-8
2	H	4-CH ₃	CH ₃	CH ₃	206-7
3	H	4-Cl	H	CH ₃	236-7
4	H	4-Cl	CH ₃	CH ₃	193-4
5	H	4-SCH ₃	H	CH ₃	245-7

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances à activités thérapeutiques.

- 5 Antagonisme vis-à-vis des convulsions cloniques induites par le Cardiazol[®] chez la souris.

L'essai est inspiré du protocole décrit par Goodman et al., J. Pharm. Exp. Ther., 108, 168-176. Les souris reçoivent les produits à tester, ou le solvant seul, 30 minutes (voie i.p.) avant l'injection de 35 mg/kg de Cardiazol[®] par voie intraveineuse. Les animaux sont ensuite observés pendant une heure et, pour chaque lot, le pourcentage de souris présentant des convulsions cloniques est noté (100 % de convulsions cloniques et 10 à 20 % de convulsions toniques chez les animaux de contrôle).

Pour chaque dose, on calcule le pourcentage de protection par rapport aux animaux de contrôle, ce qui permet de déterminer graphiquement la DA₅₀, dose qui protège 50 % des animaux vis-à-vis des effets convulsivants du Cardiazol[®]. Les DA₅₀ des composés de l'invention se situent entre 0,1 et 30 mg/kg pour la voie intrapéritonéale et entre 0,1 et 30 mg/kg pour la voie orale.

- 25 Test "d'enfouissement" chez la souris ("Burying test").

Ce test est inspiré de la méthode décrite par Pinel J.P.J., Treit D., Ladak F. et MacLennan A.J. dans Animal learning and behavior, 8, 447-451, (1980).

30 La présence de corps étrangers dans l'environnement habituel d'un animal constitue une situation aversive à laquelle l'animal réagit en enfouissant l'objet de l'agression (billes de verre) dans la sciure de sa cage.

Les anxiolytiques ont pour effet de diminuer l'appréhension causée par la présence étrangère : les animaux enfouissent moins. On compte alors le nombre de billes restées non enfouies.

Les produits à étudier sont administrés à des souris mâles de souche CD1 (Charles River) 30 minutes (voie intrapérito-

- néale) ou 60 minutes (voie orale) avant que ces dernières soient placées dans des cages contenant 25 billes de verre. Au bout de 30 minutes on compte le nombre de billes restées non enfouies. Un pourcentage est calculé entre les animaux
- 5 traités et les animaux témoins.
- On détermine ainsi la DA_{50} , dose active 50%, qui est la dose de composé (en mg/kg) diminuant de moitié le nombre de billes enfouies, en comparaison avec les animaux témoins.
- Les DA_{50} des composés de l'invention se situent entre 0,3 et
- 10 30 mg/kg par voie intrapéritonéale.

Test de conflit de la boisson chez le rat

- Ce test est décrit par Vogel J.R., Beer B. et Clody D.E. dans Psychopharmacologia, 21, 1-7, (1971)
- 15 Des rats mâles Wistar (IFFA Credo) sont utilisés. L'eau de boisson leur est retirée 24 h avant le test. Le jour du test, 30 minutes après traitement par voie intrapéritonéale avec les composés de l'invention, chaque rat est placé dans
- 20 une cage en matière plastique transparente (24 x 20 x 21 cm) à plancher grillagé électrifiable. De l'eau de boisson est distribuée par l'intermédiaire d'une pipette sortant de 2 cm d'une paroi de la cage et placée à 3 cm au dessus du plancher de la cage.
- 25 Après une exploration de 10 à 90 secondes, l'animal trouve la pipette et commence à boire. Après avoir donné 20 coups de langue (enregistrés par un anxiomètre OMNITECH), le rat reçoit, au niveau de la langue un choc électrique de 0,07 mA (délivré par l'anxiomètre) qui s'arrête lorsque le rat
- 30 quitte la pipette. Une session de 3 minutes commence après un premier choc, l'animal continuant de recevoir un choc tous les 20 coups de langue jusqu'à ce qu'il s'arrête ou jusqu'à la fin de la session.
- Dans ces conditions expérimentales, les animaux de contrôle
- 35 acceptent, en moyenne, 3 à 6 chocs. Le nombre de chocs obtenus avec les animaux traités est noté, et on compare ce nombre avec celui des animaux témoins par un test de Dunnett.

On détermine ainsi la DEM, dose efficace minimale, qui est la première dose augmentant de façon significative le nombre de chocs acceptés par un animal, par rapport aux animaux témoins.

- 5 Les DEM se situent entre 3 et 100 mg/kg par voie intrapéritonéale.

Action sur l'électrocorticogramme du rat curarisé ventilé.

- 10 L'activité sédatrice ou hypnotique des composés a été déterminée par l'observation de leur action sur l'électrocorticogramme du rat selon la méthode décrite par H. Depoortere, Rev. E.E.G. Neurophysiol., 10, 3, 207-214 (1980) et par H. Depoortere et M. Decobert, J. Pharmacol. (Paris), 14, 2, 195-265 (1983).

Les produits à étudier ont été administrés par voie intrapéritonéale aux doses croissantes de 1 à 30 mg/kg. Ils induisent des tracés de sommeil à partir de doses allant de 3 à 100 mg/kg.

20

Test de Koster.

L'activité analgésique a été montrée dans le test de Koster et al ("writhing test" à l'acide acétique chez la souris),

- 25 Fed. Proc., 18, 412, 1959.

On administre par voie orale, aux souris à jeun, le composé à tester en solution dans du Tween 80 à 1 %, à raison de 0,2 ml par 20 g de poids corporel ; au bout de 30 mn on administre l'acide acétique (en solution à 0,6 % dans un mélange carboxyméthyl-cellulose et tween 80, à raison de 10 ml par kg de poids corporel) par voie intrapéritonéale. On note le nombre total de contorsions pendant 15 mn.

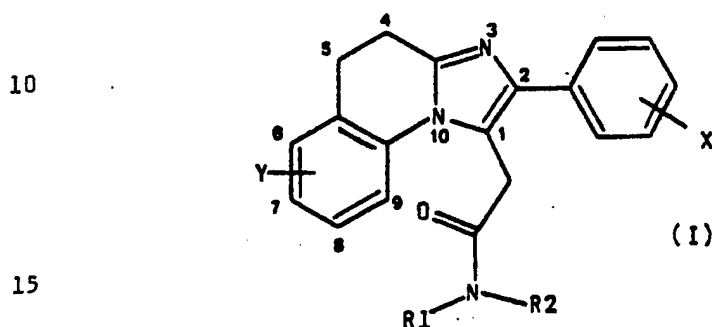
- 30 On détermine le pourcentage de protection par rapport à un lot témoin et on calcule la DA 50 par voie graphique (dose qui protège 50% des animaux).
La DA 50 des composés de l'invention va de 5 à 50 mg/kg p.o.

Test anti-ulcère de stress

- La technique utilisée est celle de Senay et Levine, Proc. Soc. Exp. Biol. 1967, 124, 1221-1223, Peptic Ulcers, sur des
- 5 rats Wistar femelles pesant 180-210 g, tenus à jeun depuis 20 heures, répartis en blocs randomisés.
- Les animaux sont mis en contention dans des boîtes cylindriques de 20 cm x 5 cm et placés dans une chambre froide dont la température est maintenue entre 2 et 4°C.
- 10 Les composés à étudier sont administrés par voie orale à raison de 10, 30 et 100 mg/kg immédiatement avant la mise en contention, les rats témoins recevant seulement le placebo. 2 heures plus tard, les animaux sont sacrifiés par inhalation de chloroforme.
- 15 Les estomacs sont prélevés et le degré d'ulcération est noté.
- Les composés de l'invention diminuent significativement les ulcères de stress.
- 20 Les résultats de ces différents tests montrent que les composés de l'invention possèdent des propriétés anxiolytiques, inductrices de sommeil, hypnotiques, anticonvulsivantes, analgésiques et antiulcères ; les composés de l'invention sont utiles pour le traitement des états d'anxiété, des
- 25 troubles du sommeil et autres affections neurologiques et psychiatriques, pour le traitement des troubles de la vigilance, en particulier pour lutter contre les troubles du comportement imputables à des dommages vasculaires cérébraux et à la sclérose cérébrale en gériatrie, pour le traitement
- 30 des absences dues à des traumatismes crâniens et pour le traitement des encéphalopathies métaboliques ainsi que pour le traitement des algies, de la douleur et des ulcères.
- Les composés de l'invention peuvent être présentés sous
- 35 toute forme appropriée pour l'administration par voie orale ou parentérale, par exemple sous forme de comprimés, de dragées, de gélules, de solutions buvables ou injectables etc, en association avec tout excipient approprié.
- La posologie quotidienne peut aller de 1 à 100 mg.

Revendications

- 5 1. Dérivés d'imidazo[1,2-a]quinoléines répondant à la formule (I)

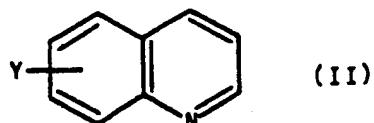


dans laquelle

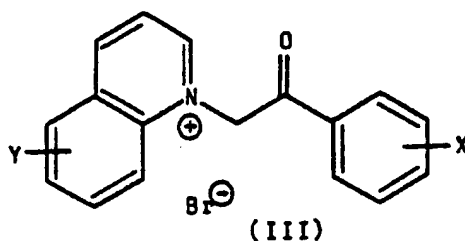
- 20 X représente l'hydrogène, un halogène ou un groupe (C₁₋₄)alkyle, (C₁₋₄)alcoxy, (C₁₋₄)alkylthio, méthylsulfonyl, amino, (C₁₋₄)alkylamino, di-(C₁₋₄)alkylamino, nitro ou trifluoroalkyle, Y représente l'hydrogène, un halogène ou un groupe
- 25 méthyle en position 6, 7 ou 8 et R1 et R2 pris séparément, représentent chacun l'hydrogène ou un groupe (C₁₋₆)alkyle, ou bien R1 et R2 forment ensemble une chaîne tétraméthylène, pentaméthylène, méthyl-3 aza-3 pentaméthylène ou oxa-3
- 30 pentaméthylène, ainsi que leurs sels d'addition acceptables en pharmacologie.

2. Dérivés selon la revendication 1, caractérisés par le
- 35 fait que X représente un atome de chlore, le groupe méthyle ou le groupe méthylthio, en position 4, Y représente un atome d'hydrogène, R1 et R2 représentent chacun, indépendamment l'un et l'autre, un atome d'hydrogène ou le groupe méthyle.

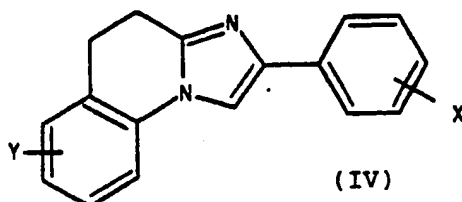
3. Procédé de préparation selon la revendication 1, procédé caractérisé en ce que l'on soumet d'abord la quinoléine de formule (II)



à l'action d'une α -bromo-acétophénone portant le substituant X défini ci-dessus, à chaud dans un solvant tel que le chlorure de méthylène ou le dichloro-1,2 éthane ;
on obtient un composé ionique de formule (III)



que l'on cyclise en présence d'acétate d'ammonium dans un solvant organique acide tel que l'acide acétique ou propionique, à la température de 90°C , pour obtenir le composé de formule (IV)



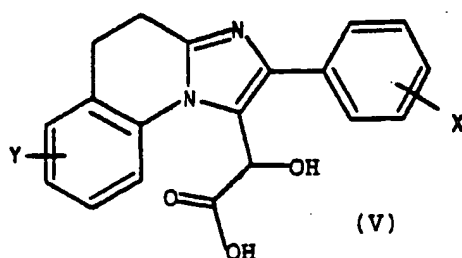
15

on fait réagir le composé obtenu (IV) avec de l'acide glyoxylique dans un solvant tel que l'acide acétique à 80°C ;

on acétyle l' α -hydroxy-acide obtenu (V)

5

10

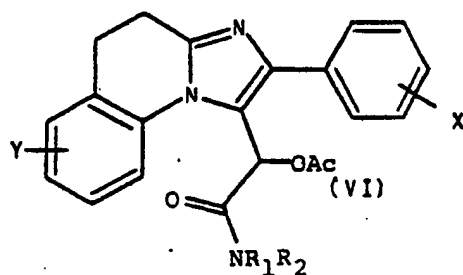


15

à l'aide d'anhydride acétique en présence de pyridine puis on le transforme en α -acétyloxy-acétamide

20

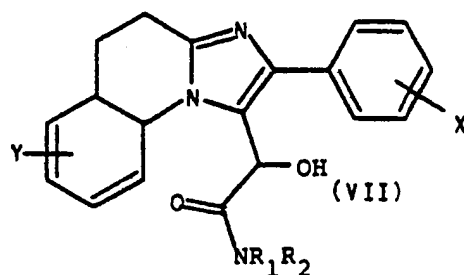
25



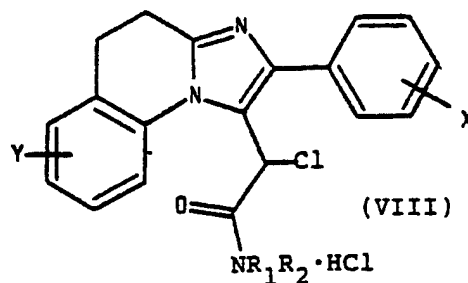
30

via l'imidazolide préparé in situ ; on désacétyle le composé (VI) en α -hydroxy-acétamide (VII)

35



par traitement avec du carbonate de potassium dans de l'éthanol ; on fait réagir le composé (VII) avec du chlorure de sulfonyle SOCl_2 dans un solvant chloré tel que le dichlorométhane pour obtenir le composé chloré (VIII)



que l'on réduit à l'aide de Rongalite[®] dans du chlorure de méthylène en composé (I).

4. Médicament, caractérisé en ce qu'il est constitué par un composé selon l'une des quelconques revendications 1 et 2.

5. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon l'une des quelconques revendications 1 et 2, en association avec un excipient approprié.